

基于 FAERS 数据库挖掘与分析新生儿使用猪肺磷脂风险信号

李珊珊, 沈珑慧* (宁波大学附属妇女儿童医院药剂科, 浙江 宁波 315012)

摘要: 目的 基于美国 FDA 不良事件报告系统 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 数据库挖掘与分析新生儿使用猪肺磷脂的不良事件 (adverse event, AE) 信号。方法 使用 OpenVigil 2.1-MedDRA 数据平台, 收集 FAERS 数据库中 2004 年第 1 季度—2024 年第 1 季度以猪肺磷脂为首要怀疑药物的相关 AE 报告, 采用比例失衡法中的比例报告比值 (proportional reporting ratio, PRR) 法和报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法进行数据挖掘, 应用《国际医学用语词典》26.1 版中“药物不良反应术语集”的首选术语 (preferred terminology, PT) 和首选系统器官分类 (system organ classification, SOC) 对挖掘到的风险信号进行分类和描述。结果 共收集到新生儿使用猪肺磷脂的药物不良事件 (adverse drug event, ADE) 报告 622 例, 涉及 223 个 PT。上报数较多的国家是美国、波兰、中国; 通过 PRR 法和 ROR 法计算及筛选后共获得 43 个 ADE 阳性信号, 其中 ADE 信号频数位于前 3 位的 PT 分别为新生儿缺氧、新生儿肺出血、新生儿心动过缓, ADE 信号强度 (PRR 法) 位于前 3 位的 PT 分别为新生儿缺氧、呼气末二氧化碳减少和新生儿心脏呼吸骤停。与猪肺磷脂说明书对比, 有 17 个 ADE 信号尚未被说明书收录, 如未明确定义的疾病、新生儿死亡、婴儿呼吸暂停等; 涉及 10 个新的 SOC, 分别为感染及侵袭类疾病, 全身性疾病及给药部位各种反应, 各种手术及医疗操作, 皮肤及皮下组织类疾病, 各类损伤、中毒及操作并发症, 各类神经系统疾病, 妊娠期、产褥期及围产期状况, 代谢及营养类疾病, 胃肠系统疾病, 血液及淋巴系统疾病。结论 基于 FAERS 数据库 AE 信号的挖掘显示, 新生儿临床使用猪肺磷脂时, 除了关注说明书中记载的不良事件外, 还应关注未明确定义的疾病、新生儿死亡、婴儿呼吸暂停、呼气末二氧化碳减少和新生儿心脏呼吸骤停等不良事件, 保障新生儿用药安全。

关键词: 新生儿; 猪肺磷脂; 药品不良事件; 风险信号

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2024)24-3462-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20242352

引用本文: 李珊珊, 沈珑慧. 基于 FAERS 数据库挖掘与分析新生儿使用猪肺磷脂风险信号[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(24): 3462-3469.

Risk Signals for Neonatal Use of Poractant Alfa Based on FAERS Database Mining and Analysis

LI Shanshan, SHEN Longhui* (Department of Pharmacy, Women and Children's Hospital Affiliated to Ningbo University, Ningbo 315012, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To mine and analyse adverse event(AE) signals for neonatal use of poractant alfa based on the FDA Adverse Event Reporting System(FAERS) database. **METHODS** AE reports related to poractant alfa as the primary suspected drug collected from the FAERS database from Q1 2004 to Q1 2024 using the OpenVigil 2.1-MedDRA data platform. The proportional reporting ratio(PRR) method and reporting odds ratio(ROR) method were used for data mining. The mined risk signals were classified and described using the preferred terminology(PT) and preferred system organ classification(SOC) of the "Adverse Drug Reaction Terminology Set" in the *International Dictionary of Medical Terminology*(version 26.1). **RESULTS** A total of 622 adverse drug event(ADE) reports involving 223 PT signals were collected for neonatal use of poractant alfa. The countries with a higher number of reported cases were the United States, Poland, and China. A total of 43 ADE positive signals were obtained after calculation and screening for exclusion by PRR and ROR methods. Among them, the ADE signals with signal frequency in the top 3 were neonatal hypoxia, neonatal pulmonary haemorrhage, and neonatal bradycardia. The top 3 PTs in terms of ADE signal intensity (PRR method) were neonatal hypoxia, end-tidal CO₂ decreased and cardio-respiratory arrest neonatal. In comparison with the poractant alfa specification, 17 ADE signals were not yet included in the specification, such as ill-defined disorder, death neonatal, and infantile apnoea; there were 10 new SOCs, including infections and infestations, general disorders and administration site conditions, surgical and medical procedures, skin and subcutaneous tissue disorders, injury, poisoning and procedural complications, nervous system disorders, pregnancy, puerperium and perinatal conditions, gastrointestinal disorders, vascular disorders. **CONCLUSION** Based on the mining of AE signals in the FAERS database, it is shown that when using poractant alfa in clinical practice for neonatal, in addition to paying attention to adverse reactions recorded in the instructions, attention should also be paid to

基金项目: 宁波市医疗卫生高端团队重大攻坚项目 (2022020405)

作者简介: 李珊珊, 女, 主管药师 E-mail: 376213594@qq.com

*通信作者: 沈珑慧, 女, 副主任药师 E-mail: nbslh22@163.com

ill-defined disorder, death neonatal, infantile apnoea, end-tidal CO₂ decreased and cardio-respiratory arrest neonatal and other adverse events to ensure the safety of neonatal medication.

KEYWORDS: neonatal; poractant alfa; adverse drug events; risk signals

新生儿呼吸窘迫综合征 (respiratory distress syndrome, RDS) 是新生儿常见呼吸系统疾病之一, 主要临床症状为出生后数小时进行性呼吸功能障碍 (如呼吸困难、发绀), 并伴有特征性胸片表现^[1], 超早产儿发生 RDS 的风险最高。1 项研究发现 9 575 例超早产儿中 (胎龄 ≤ 28 周) RDS 的发病率为 93%^[2]。肺表面活性物质 (pulmonary surfactant, PS) 缺乏是 RDS 的主要原因之一, 该物质受发育调节, PS 不足可导致表面张力高, 引起呼气末时肺不稳定、肺容积低及肺顺应性下降。多项临床试验和 meta 分析支持早产儿 RDS 补充外源性 PS 能降低婴儿死亡率和发病率, 且天然 PS 制剂优于合成 PS 制剂^[3-5]。2022 年欧洲新生儿 RDS 管理指南推荐胎龄 < 30 周的早产儿需气管插管维持稳定时, 药物治疗时应给予 PS 治疗, 并强烈建议给需要 PS 治疗的 RDS 患儿使用天然动物源性的 PS 制剂^[6]。猪肺磷脂是天然提取物, 由磷脂组成, 主要由具有表面活性的二棕榈酸磷脂酰胆碱以及表面活性剂蛋白 SP-B 和 SP-C 组成, 具有降低肺泡表面张力、恢复肺泡功能、改善气体交换、减少炎症反应等优点^[7], 能够有效预防和治疗新生儿 RDS。1990 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准 PS 药物上市, 用于治疗新生儿 RDS。2001 年猪肺磷脂在中国上市, 首次被批准用于早产儿 RDS 和其他原因所致的 PS 缺乏^[1]。随着猪肺磷脂临床的广泛应用, 其药物不良事件 (adverse drug event, ADE) 报告也不容忽视, 但目前真实世界中尚无该药多中心安全性评价, 故有必要对其相关 ADE 进行挖掘和分析。

美国 FDA 不良事件报告系统 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 数据库是 FDA 用于支持所有上市药品上市后监测的重要资源, 数据可追溯至 2004 年第 1 季度^[8]。OpenVigil 2.1-MedDRA 是用于 FAERS 药物警戒分析的公开工具^[9], 通过 OpenVigil 2.1-MedDRA 数据平台, 能有效从海量数据中挖掘与分析新生儿真实世界中使用猪肺磷脂的风险信号。本研究拟采用特定的比例失衡法中的比例报告比值 (proportional reporting ratio, PRR) 法和报告比值比 (reporting

odds ratio, ROR) 法对 FAERS 中猪肺磷脂的 ADE 报告数据进行信号挖掘和分析^[10], 可有效、快捷地应用于猪肺磷脂安全性的评价, 以期发现新的潜在用药风险信号, 为新生儿临床安全使用该药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于 FAERS 数据库, 利用 OpenVigil 2.1-MedDRA 第三方药物警戒工具, 查询 FAERS 数据库中自 2004 年第 1 季度—2024 年第 1 季度关于猪肺磷脂 ADE 报告信息。

1.2 数据提取

本研究在 OpenVigil 2.1-MedDRA 中限定 “Poractant alfa” “PORACTANT ALFA” “Poractant” “PORACTANT” “Curosurf” “CUROSURF” 为主题词系统检索, 获得以猪肺磷脂为首要怀疑药物的 ADE 报告, 并对数据进行提取、清洗。使用《国际医学用语词典》^[11] (MedDRA) 26.1 版中药物不良反应术语集的首选系统器官分类 (system organ classification, SOC) 和首选术语 (preferred terminology, PT) 对 ADE 报告进行分类和描述。

1.3 信号生成条件与挖掘方法

本研究基于四格表的比例失衡法进行信号挖掘, 见表 1。使用 PRR 法和 ROR 法挖掘猪肺磷脂风险信号。PRR 和 ROR 数值越大, 表示 ADE 信号越强, 说明猪肺磷脂与目标 ADE 的相关性越强。本研究按照以下统计信号阈值标准筛选阳性信号: PRR 法中 ADE 报告数 (a) ≥ 3 、 $PRR \geq 2$ 、 $\chi^2 \geq 4$, 并且同时满足 ROR 法中的 ROR 的 95% 置信区间 (CI) 下限 > 1 ^[10], 则检测到 1 个可疑风险信号, 见表 2, 并通过 Microsoft Excel 2019 完成所有的统计分析。

表 1 比例失衡法的四格表

Tab. 1 Four-cell table for disproportionate analysis

药物	目标 ADE 报告数	其他 ADE 报告数	合计
目标药物	a	b	$a+b$
其他药物	c	d	$c+d$
合计	$a+c$	$b+d$	$a+b+c+d$

表 2 PRR 和 ROR 法的计算公式与阈值

Tab.2 Calculation formulas and thresholds for PRR and ROR methods

检测方法	计算公式	阈值
ROR法	$ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$	$a \geq 3$ 且ROR的95%CI下限>1
	$SE(\ln ROR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$	
	$95\%CI = e^{\ln ROR \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}}$	
RRR法	$PRR = \frac{a/(a+c)}{b/(b+c)}$	$a \geq 3$ 且PRR ≥ 2 且 $\chi^2 \geq 4$
	$\chi^2 = \frac{(a+b+c+d)(ad-bc)^2}{(a+b)(a+d)(a+c)(b+d)}$	

2 结果

2.1 ADE 报告构成情况

2004 年第 1 季度—2024 年第 1 季度中，以猪肺磷脂为首要怀疑药物引起新生儿 ADE 报告共计 622 例，每年 ADE 报告数和严重 ADE 报告数趋势见图 1。622 例报告中，146 份 (23.47%) 发生在美国，其余依次为波兰 133 份 (21.38%) 和中国 78 份 (12.54%)；AE 转归为死亡报告数占 30.23%，危及生命报告数占 7.23%，住院 (初始或延长) 报告数占 6.91%，其他 (一般) 报告数占 55.63%，结果见表 3。

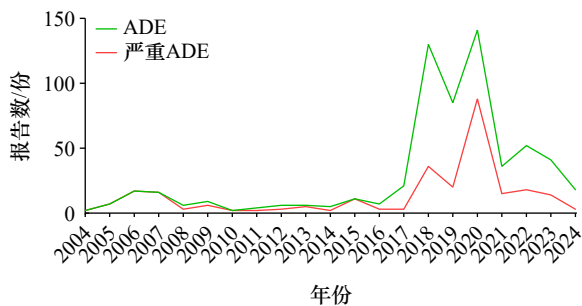


图 1 猪肺磷脂 ADE 报告数年度分布

Fig. 1 Annual distribution of ADE reports for poractant alfa

2.2 猪肺磷脂相关 ADE 报告频次排名前 20 的信号

以猪肺磷脂为主要怀疑药物的 622 例 ADE 报告中，共涉及 ADE 信号 223 个。用 PRR 法和 ROR 法挖掘得到 59 个阳性 ADE 信号，删除与适应证相关及用药错误、产品投诉等 16 个 PT 后，共获得 43 个双阳性的 ADE 信号。筛选出猪肺磷脂上报频次排名前 20 名的 PT，见表 4。上报频次居前 3 位的 ADE 信号分别为新生儿缺氧、新生儿肺出血、新生儿心动过缓。与猪肺磷脂 (商品名：固

表 3 猪肺磷脂 ADE 报告的基础信息 (n=622)

Tab.3 Basic information on the ADE reports for poractant alfa(n=622)

项目	分类	报告数/例	占比/%
患者性别	男	138	22.19
	女	82	13.18
	未知	402	64.63
报告国家	美国	146	23.47
	波兰	133	21.38
	中国	78	12.54
	英国	46	7.40
	巴西	37	5.95
	德国	29	4.66
	意大利	28	4.50
	法国	26	4.18
	俄罗斯	24	3.86
	土耳其	18	2.89
	埃及	8	1.29
	伊朗	4	0.64
	墨西哥	4	0.64
	印度	4	0.64
	澳大利亚	3	0.48
	比利时	3	0.48
	荷兰	3	0.48
芬兰	2	0.32	
以色列	2	0.32	
阿拉伯联合酋长国	1	0.16	
瑞士	1	0.16	
加拿大	1	0.16	
哥伦比亚	1	0.16	
丹麦	1	0.16	
新西兰	1	0.16	
罗马尼亚	1	0.16	
瑞典	1	0.16	
未知	16	2.57	
转归	死亡	188	30.23
	危及生命	45	7.23
	住院(初始或延长)	43	6.91
	其他	346	55.63

尔苏) 最新的药品说明书比较，未明确定义的疾病、新生儿气胸、新生儿死亡、婴儿呼吸暂停等 17 个 PT 尚未被说明书收录。频次排名前 20 名的 SOC 主要集中在呼吸系统、胸及纵隔疾病和全身性疾病及给药部位各种反应、心脏器官疾病，见图 2。

2.3 猪肺磷脂相关 ADE 信号强度排名前 20 的信号

猪肺磷脂信号强度 (PRR) 前 20 名的 PT，见

表 4 猪肺磷脂 ADE 报告频次排序 (前 20 位)

Tab. 4 Sequencing of ADE reports for poractant alfa(top 20)

首选术语	首选系统器官分类	信号频数	比例报告比值法(χ^2)	报告比值比法(95%CI)
新生儿缺氧	呼吸系统、胸及纵隔疾病	93	5 801.96(433 576.12)	7 157.46(5 596.84, 9 153.24)
新生儿肺出血	呼吸系统、胸及纵隔疾病	62	376.43(22 880.11)	430.69(329.42, 563.08)
新生儿心动过缓	心脏器官疾病	41	1 462.15(55 206.76)	1 595.28(1 149.00, 2 214.88)
未明确定义的疾病 ^a	全身性疾病及给药部位各种反应	37	23.69(783.22)	25.54(18.26, 35.71)
新生儿气胸 ^a	呼吸系统、胸及纵隔疾病	33	109.27(3 527.04)	117.07(82.16, 166.79)
新生儿呼吸衰竭 ^a	呼吸系统、胸及纵隔疾病	31	21.17(597.03)	22.53(15.66, 563.08)
新生儿死亡 ^a	全身性疾病及给药部位各种反应	28	720.54(18 866.99)	764.06(519.09, 1 124.63)
婴儿呼吸暂停 ^a	呼吸系统、胸及纵隔疾病	26	1 439.84(34 012.37)	1 520.29(1 013.43, 2 280.65)
气管插管并发症 ^a	各类损伤、中毒及操作并发症	23	1 921.14(39 243.27)	2 015.50(1 306.41, 3 109.48)
新生儿紫绀 ^a	呼吸系统、胸及纵隔疾病	17	982.55(15 112.28)	1 017.76(621.72, 1 666.06)
肺性高血压 ^a	呼吸系统、胸及纵隔疾病	17	37.70(570.83)	39.01(24.04, 63.31)
新生儿脑室内出血 ^a	各类神经系统疾病	12	1 164.87(12 247.65)	1 194.03(664.77, 2 144.67)
支气管肺发育异常 ^a	呼吸系统、胸及纵隔疾病	11	548.73(5 361.98)	561.28(306.80, 1 026.86)
新生儿心脏呼吸骤停 ^a	心脏器官疾病	10	4 743.74(36 000.72)	4 842.34(2 449.20, 9 573.86)
新生儿肺炎 ^a	感染及侵袭类疾病	10	1 698.77(14 343.41)	1 734.07(908.34, 3 310.44)
新生儿疾病 ^a	妊娠期、产褥期及围产期状况	9	196.08(1 545.22)	199.72(103.03, 387.17)
血氧饱和度降低 ^a	各类检查	8	8.77(47.66)	8.90(4.43, 17.90)
新生儿脓毒症 ^a	感染及侵袭类疾病	7	328.35(1 943.51)	333.08(157.19, 705.79)
高碳酸血症 ^a	呼吸系统、胸及纵隔疾病	7	131.44(776.39)	133.32(63.10, 281.70)
婴儿喂养不良 ^a	代谢及营养类疾病	6	222.17(1 099.45)	224.90(100.19, 504.86)

注: ^a代表药品说明书未收录的不良反应。

Note: ^a represented adverse reactions of drugs not included in the drug instructions.

表 5. PRR 值位居前 3 位的 PT 为新生儿缺氧、呼气末二氧化碳减少和新生儿心脏呼吸骤停。其中呼气末二氧化碳减少、新生儿心脏呼吸骤停、气道峰压升高、新生儿脑膜炎等 16 个 PT 未被猪肺磷脂说明书收录。

2.4 猪肺磷脂 SOC 及其 ADE 信号

猪肺磷脂的 43 个 ADE 信号涉及 15 项 SOC, 见表 6。猪肺磷脂 ADE 信号主要集中在呼吸系统、胸及纵隔疾病、各类检查、感染及侵袭类疾病、全身性疾病及给药部位各种反应等 SOC 中。药品说明书中未收录的 SOC 包括感染及侵袭类疾病, 全身性疾病及给药部位各种反应, 各种手术及医疗操作, 皮肤及皮下组织类疾病, 各类损伤、中毒及操作并发症、各类神经系统疾病, 妊娠期、产褥期及围产期状况, 代谢及营养类疾病, 胃肠系统疾病, 血液及淋巴系统疾病。

3 讨论

本研究基于 OpenVigil 2.1-MedDRA 分析平台, 提取 2004 年第 1 季度—2024 年第 1 季度

FAERS 数据库中以猪肺磷脂为首要怀疑药物的新生儿 ADE 报告 622 例。猪肺磷脂 ADE 报告的年度分布结果得出, 2018—2020 年报告数逐年增加, 其中 2020 年报告例数达到高值, 说明猪肺磷脂广泛应用于临床。2021—2023 年 ADE 报告数逐年减少, 可能与医务人员对猪肺磷脂 AE 的警觉性的提高和全球生育率变化有关^[12]。全球 27 个国家上报了猪肺磷脂 ADE 报告, 报告例数位居前 3 位分别依次为美国 (23.47%)、波兰 (21.38%)、中国 (12.54%), 其他国家上报例数较少, 结果显示猪肺磷脂在国际范围内安全性监控的地域差异。猪肺磷脂用药转归的统计结果显示, 严重 ADE 发生率占比 44.37%, 其中转归为死亡报告数占比 30.23%。2003 年在 1 项关于猪肺磷脂上市后多中心前瞻性纵向队列研究中, 研究对象为 924 例 RDS 极早产儿, 这些婴儿出生在妊娠 23~32 周, 在出生后的前 48 h 内接受了 ≥ 1 剂猪肺磷脂治疗, 死亡率为 23.5%, 死亡原因可能与肺出血、气胸、脑出血、坏死性小肠结肠炎等不良事件相关^[13]。

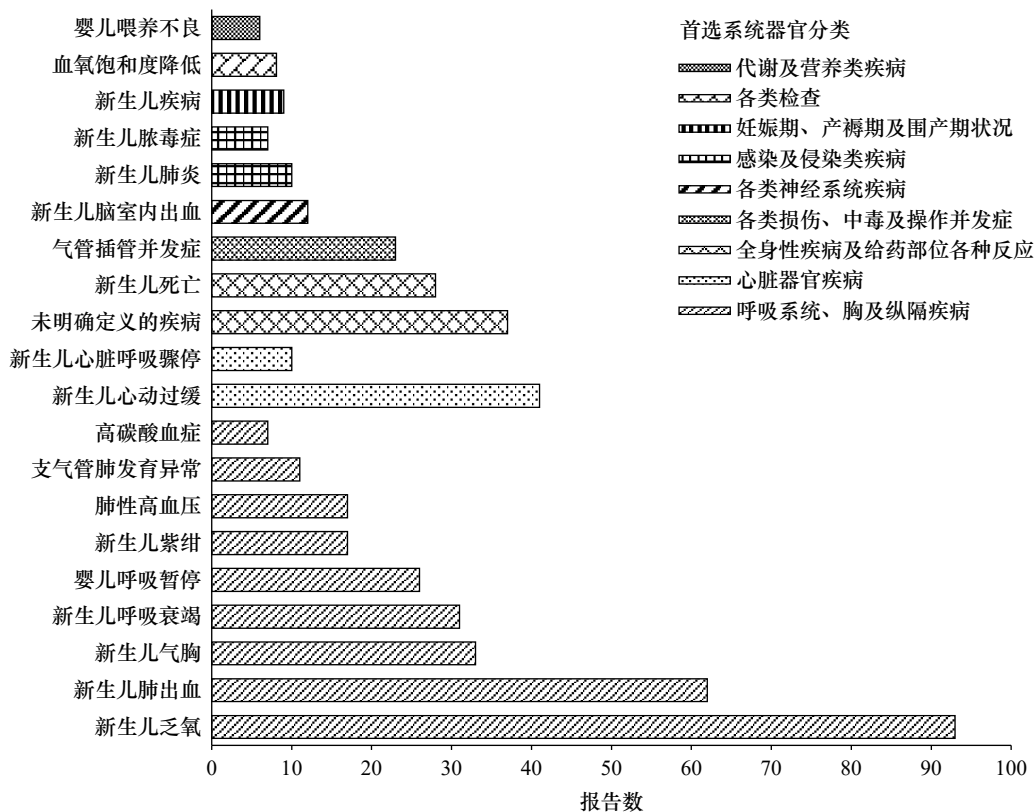


图 2 猪肺磷脂 ADE 报告频次分布 (前 20 位)
 Fig. 2 Frequency distribution of ADE reports for poractant alfa(top 20)

表 5 猪肺磷脂 AE 信号强度排序 (按 PRR 排序前 20 位)
 Tab. 5 Sequencing of signal intensity of AE to poractant alfa(top 20 of PRR)

首选术语	首选系统器官分类	信号频数	比例报告比值法(χ^2)	报告比值比法(95%CI)
新生儿缺氧	呼吸系统、胸及纵隔疾病	93	5 801.96(433 576.12)	7 157.46(5 596.84, 9 153.24)
呼气末二氧化碳减少 ^a	各类检查	3	5 387.53(9 239.07)	5 420.65(1 552.85, 18 922.24)
新生儿心脏呼吸骤停 ^a	心脏器官疾病	10	4 743.74(36 000.72)	4 842.34(2 449.20, 9 573.86)
气道峰压升高 ^a	各类检查	5	3 491.92(12 409.64)	3 527.84(1 378.56, 9 028.00)
新生儿脑膜炎 ^a	感染及侵袭类疾病	3	2 600.88(4 905.92)	2 616.86(794.51, 8 619.10)
新生儿出血 ^a	血管与淋巴管类疾病	3	2 095.15(4 024.474)	2 108.03(647.01, 6 868.20)
气管插管并发症 ^a	各类损伤、中毒及操作并发症	23	1 921.14(39 243.27)	2 015.50(1 306.41, 3 109.48)
新生儿肺炎 ^a	感染及侵袭类疾病	10	1 698.77(14 343.41)	1 734.07(908.34, 3 310.44)
新生儿心动过缓	心脏器官疾病	41	1 462.15(55 206.76)	1 595.28(1 149.00, 2 214.88)
婴儿呼吸暂停 ^a	呼吸系统、胸及纵隔疾病	26	1 439.84(34 012.37)	1 520.29(1 013.43, 2 280.65)
肺间质性肺气肿综合征 ^a	呼吸系统、胸及纵隔疾病	3	1 300.44(2 571.23)	1 308.43(408.58, 4 190.07)
新生儿脑室内出血 ^a	各类神经系统疾病	12	1 164.87(12 247.65)	1 194.03(664.77, 2 144.67)
气管损伤 ^a	各类损伤、中毒及操作并发症	3	1 160.39(2 306.03)	1 167.52(365.70, 3 727.37)
新生儿紫绀 ^a	呼吸系统、胸及纵隔疾病	17	982.55(15 112.28)	1 017.76(621.72, 1 666.06)
新生儿死亡 ^a	全身性疾病及给药部位各种反应	28	720.54(18 866.99)	764.06(519.09, 1 124.63)
支气管肺发育异常 ^a	呼吸系统、胸及纵隔疾病	11	548.73(5 361.98)	561.28(306.80, 1 026.86)
新生儿低血压	血管与淋巴管类疾病	4	427.95(1 281.79)	431.453(159.95, 1 163.80)
新生儿肺出血	呼吸系统、胸及纵隔疾病	62	376.43(22 880.11)	430.69(329.42, 563.08)
新生儿脓毒症 ^a	感染及侵袭类疾病	7	328.35(1 943.51)	333.08(157.19, 705.79)
新生儿坏死性小肠结肠炎 ^a	胃肠系统疾病	3	302.91(618.63)	304.77(97.29, 954.71)

注: ^a代表药品说明书未收录的不良反应。
 Note: ^a represented adverse reactions of drugs not included in the drug instructions.

表 6 猪肺磷脂 ADE 报告累及的 SOC

Tab. 6 SOC of poractant alfa-related ADE signals

首选系统器官分类	信号频数	药物不良事件信号(报告数)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	13	新生儿缺氧(93)、新生儿肺出血(62)、新生儿气胸(33)、新生儿呼吸衰竭 ^a (31)、婴儿呼吸暂停 ^a (26)、新生儿紫绀 ^a (17)、支气管肺发育异常 ^a (17)、肺性高血压 ^a (17)、高碳酸血症 ^a (7)、咯血 ^a (5)、肺间质性肺气肿综合征 ^a (3)、新生儿呼吸系统疾病 ^a (3)、肺动脉高压 ^a (3)
各类检查	5	血氧饱和度降低(8)、气道峰压升高 ^a (5)、心率降低(4)、呼气末二氧化碳减少 ^a (3)、耗氧量升高 ^a (3)
感染及侵袭类疾病 ^a	4	新生儿肺炎 ^a (10)、新生儿脓毒症 ^a (7)、细支气管炎 ^a (4)、新生儿脑膜炎 ^a (3)
全身性疾病及给药部位各种反应 ^a	3	未明确定义的疾病 ^a (37)、新生儿死亡 ^a (28)、全身状况恶化 ^a (6)
心脏器官疾病	3	新生儿心动过缓(41)、新生儿心脏呼吸骤停 ^a (1)、心脏停搏 ^a (5)
血管与淋巴管类疾病	3	新生儿低血压(4)、新生儿出血 ^a (3)、循环性虚脱 ^a (3)
各种手术及医疗操作 ^a	2	气管插管术 ^a (4)、复苏 ^a (3)
皮肤及皮下组织类疾病 ^a	2	皮肤变色 ^a (4)、皮下气肿 ^a (3)
各类损伤、中毒及操作并发症 ^a	2	气管插管并发症 ^a (23)、气管损伤 ^a (3)
各类神经系统疾病 ^a	1	新生儿脑室内出血 ^a (12)
妊娠期、产褥期及围产期状况 ^a	1	新生儿疾病 ^a (9)
代谢及营养类疾病 ^a	1	婴儿喂养不良 ^a (6)
胃肠系统疾病 ^a	1	新生儿坏死性小肠结肠炎 ^a (3)
血液及淋巴系统疾病 ^a	1	新生儿贫血 ^a (3)
免疫系统疾病	1	过敏性休克(3)

注：^a代表药品说明书未收录的不良反应。Note: ^arepresented adverse reactions of drugs not included in the drug instructions.

本研究也进一步证实在使用猪肺磷脂治疗早产儿 RDS 时，需要仔细权衡治疗效益与潜在风险，并对患者进行严密监测以早期识别并管理 AE。

猪肺磷脂说明书收录药物不良反应包括肺出血、心动过缓、低血压、低氧饱和度、暂时性的脑电活动减弱、休克。本研究结果显示，猪肺磷脂 ADE 信号报告数主要集中在呼吸系统、胸及纵隔疾病、心脏器官疾病、血管与淋巴管类疾病等器官分类下的新生儿缺氧、新生儿肺出血、新生儿心动过缓等风险信号，与说明书记录的主要不良反应一致，证实了本研究方法的可信度。文献报道了新生儿在猪肺磷脂用药后的第 1 分钟内，48 例 (5.2%) 新生儿出现短暂性心动过缓，145 例 (15.7%) 新生儿血氧饱和度短暂降低 <85%^[13]。值得注意的是猪肺磷脂说明书提及罕见肺出血，本研究挖掘猪肺磷脂引起肺出血风险信号频数较多、信号强度较高。1 项回顾性队列研究结果表明，49 例新生儿接受猪肺磷脂治疗后，7 例 (14.3%) 新生儿出现肺出血，凝血障碍是与肺出血发生率显著相关的唯一危险因素^[14]。根据信号挖掘和文献分析提示，新生儿应用猪肺磷脂时仍需密切关注常见 ADE 信号，用药前有必要排除凝血障碍，减少相关 ADE 的发生。猪肺磷脂引起

ADE 的机制，可能由于猪肺磷脂使用后，刺激机体产生相应抗体，少数患儿会诱发免疫反应；另外由于肺血管阻力明显下降，肺功能快速改善的同时，血流动力学改变易引起心、脑循环异常的肺外反应，在内环境改变等诱因下少数新生儿还有可能引起心动过缓、缺氧、低血压、休克等并发症^[15-17]。猪肺磷脂引起 ADE 可能与使用的时机、方法、剂量、肺部疾病程度和胎龄等有关^[15]。猪肺磷脂使用时机上，1 项多中心的回顾性研究支持 PS 早期治疗较延迟治疗能显著改善新生儿结局^[18]。指南推荐当持续气道正压通气压力 ≥ 6 cm H₂O、吸入氧浓度 >30%，肺脏超声提示 PS 缺乏，以及患儿病情恶化时，即可给予猪肺磷脂治疗^[6]。使用方法上，当前国内外正积极创新 PS 给药技术，如微创表面活性剂治疗、非侵入性表面活性剂治疗和表面活性剂喉罩气道、雾化输送等，以期降低猪肺磷脂与气管插管相关 ADE 发生的潜在风险^[1,19]。使用剂量上，作为 RDS 急救治疗时，初始剂量 200 mg·kg⁻¹ 的疗效、安全性优于 100 mg·kg⁻¹ 的猪肺磷脂^[6,20]。

本研究挖掘到猪肺磷脂报告数或信号强度前 20 例，且新发现可疑的 ADE 信号共计 23 个，涉及 10 个新的 SOC。其中婴儿呼吸暂停、新生儿紫

绌则收录在同为 PS 的牛肺表面活性剂 (商品名: 珂立苏) 的说明书中。另文献相继报道了新生儿用猪肺磷脂后出现气胸、呼吸衰竭、肺间质性肺气肿综合征、支气管发育不良、肺性高血压、肺部及全身感染、坏死性小肠结肠炎、死亡、脑室内出血、出血、气管插管并发症、气管损伤等 ADE 信号^[13,21]。本次信号结果新挖掘的高碳酸血症、婴儿喂养不良、新生儿疾病、未明确定义的疾病、新生儿心脏呼吸骤停、呼气末二氧化碳减少、气道峰压升高是说明书和既往临床研究中鲜有提及的信号,提示临床需要多警惕新的 SOC 系统的 ADE,应在临床实践中对此类 ADE 额外关注。减少猪肺磷脂 ADE 风险,临床医师除了系统专业培训外,还需规范适应证用药,严格遵循医嘱剂量,掌握给药时机,正确执行给药操作,使用后密切监测患儿的呼吸状态、血氧饱和度、心率及血压等生命体征,定期进行血气分析等实验室检查,以及床旁胸 X 线片和 (或) 肺超声检查等影像学检查,以评估治疗效果和监测可能的不良反应。

本研究存在一定的局限性:首先,FAERS 数据库是自愿呈报数据库,大多数来源于西方国家,可能存在地域偏向性和种族差异,数据也存在信息缺失、漏报等问题,具有一定的报告偏倚^[22]。其次,PRR 法和 ROR 法筛选出的阳性信号尚不能明确猪肺磷脂与目标 ADE 在生物学的因果关系,需要更高质量的临床研究验证。但是,由于 OpenVigil 2.1 分析平台缩减了样本量,但仍能保证较高的数据质量和可信度^[9]。

4 结论

猪肺磷脂合理安全使用是保护 RDS 新生儿健康与生命安全的关键措施。本研究基于 FAERS 数据库和 OpenVigil 2.1-MedDRA 数据平台对猪肺磷脂上市后真实世界数据进行了深入地挖掘与分析。猪肺磷脂严重 ADE 发生率较高,需重点关注新生儿缺氧、新生儿肺出血、新生儿心动过缓等发生频率较高的 ADE 信号,新挖掘的 ADE 信号也为药品说明书的更新提供重要信息及科学依据。本研究有助于提高医护人员对猪肺磷脂相关 ADE 风险信号的认知与警戒性。医护人员应动态实验室和影像学检查,尽早识别猪肺磷脂潜在 ADE 风险,及时干预,促进猪肺磷脂的安全、合理用药,保障新生儿健康与安全。

REFERENCES

- [1] The Subspecialty Group of Neonatology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Consensus for pulmonary surfactant therapy in neonates in China(2021)[J]. *Chin J Pediatr(中华儿科杂志)*, 2021, 59(8): 627-632.
- [2] STOLL B J, HANSEN N I, BELL E F, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network[J]. *Pediatrics*, 2010, 126(3): 443-456.
- [3] ARDELL S, PFISTER R H, SOLL R. Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 8(8): CD000144.
- [4] DARGAVILLE P A, KAMLIN C O F, ORSINI F, et al. Effect of minimally invasive surfactant therapy vs sham treatment on death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory distress syndrome: The OPTIMIST-a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 326(24): 2478-2487.
- [5] ZHANG L, CAO H Y, ZHAO S, et al. Effect of exogenous pulmonary surfactants on mortality rate in neonatal respiratory distress syndrome: A network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2015(34): 46-54.
- [6] SWEET D G, CARNIELLI V P, GREISEN G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2022 update[J]. *Neonatology*, 2023, 120(1): 3-23.
- [7] WILLEMS C H, URLICHS F, SEIDENSPINNER S, et al. Poractant Alfa (Curosurf®) increases phagocytosis of apoptotic neutrophils by alveolar macrophages *in vivo*[J]. *Respir Res*, 2012, 13(1): 17.
- [8] MAO K L, LI J, YE Q Q, et al. Risk of tendon disease with third generation aromatase inhibitors based on FAERS database mining and analysis[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2024, 41(15): 2083-2089.
- [9] FANG Z W, ZHANG Z H, LIN Y. Comparison of data analysis of Food and Drug Administration adverse event reporting system based on raw data and OpenVigil 2.1[J]. *Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志)*, 2023, 39(9): 1331-1335.
- [10] JIANG C, YUAN Y, CHEN Y W, et al. Data mining and analysis of adverse events for lutetium Lu₁₇₇ vipivotide tetraxetan[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2023, 40(12): 1603-1608.
- [11] GROBE-MICHAELIS I, PROESTEL S, RAO R M, et al. MedDRA labeling groupings to improve safety communication in product labels[J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2023, 57(1): 1-6.
- [12] GBD 2021 Fertility and Forecasting collaborators. Global fertility in 204 countries and territories, 1950-2021, with forecasts to 2100: A comprehensive demographic analysis for the global burden of disease study 2021[J]. *Lancet*, 2024, 403(10440): 2057-2099.
- [13] LAMBOLEY-GILMERT G, LACAZE-MASMONTEIL T. The short-term outcome of a large cohort of very preterm infants treated with poractant Alfa (Curosurf) for respiratory distress syndrome. A postmarketing phase IV study[J]. *Paediatr Drugs*, 2003, 5(9): 639-645.
- [14] WONG K L, SIU K L. Pulmonary complications in premature infants using a beractant or poractant for respiratory distress syndrome: A retrospective cohort study[J]. *Am J Perinatol*, 2024, 41(5): 641-648.
- [15] ALI S K, STANFORD A H, MCNAMARA P J, et al.

Surfactant and neonatal hemodynamics during the postnatal transition[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2023, 28(6): 101498.

[16] CHEN C. Application of pulmonary surfactant in neonatal lung disease[J]. *Chin J Pract Pediatr*(中国实用儿科杂志), 2003, 18(11): 651-654.

[17] HELLSTRÖM-WESTAS L, BELL A H, SKOV L, et al. Cerebroelectrical depression following surfactant treatment in preterm neonates[J]. *Pediatrics*, 1992, 89(4 Pt 1): 643-647.

[18] KIM S M, PARK Y J, CHUNG S H, et al. Early prophylactic versus late selective use of surfactant for respiratory distress syndrome in very preterm infants: A collaborative study of 53 multi-center trials in Korea[J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(8): 1126-1131.

[19] ABDEL-LATIF M E, OSBORN D A. Laryngeal mask airway surfactant administration for prevention of morbidity and mortality in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(7): CD008309.

[20] BANERJEE S, FERNANDEZ R, FOX G F, et al. Surfactant replacement therapy for respiratory distress syndrome in preterm infants: United Kingdom national consensus[J]. *Pediatr Res*, 2019, 86(1): 12-14.

[21] JEON G W. Surfactant preparations for preterm infants with respiratory distress syndrome: Past, present, and future[J]. *Korean J Pediatr*, 2019, 62(5): 155-161.

[22] SAKAEDA T, TAMON A, KADOYAMA K, et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(7): 796-803.

收稿日期: 2024-08-14
(本文责编: 陈怡心)

本刊 2024 年度特邀审稿专家名单

本刊 2024 年度特邀以下专家 211 名 (以姓名拼音为序) 审定稿件。各位审稿专家以严谨的学术作风、高超的学术造诣、对作者负责的高尚精神认真审稿, 并提出修改意见, 保证和提高了杂志的质量。编辑部全体同仁并代表广大作者、读者, 在此表示衷心的感谢!

蔡 圣	蔡 宇	曹 戟	陈丹菲	陈桂良	陈宏降	陈 欢	陈枢青	陈文腾
陈云雨	程国华	程科军	程巧鸳	戴海斌	丁 杨	董庆利	董作军	杜文婷
方 罗	方伟杰	冯 瑛	傅 力	傅旭春	高建青	高丽娟	龚行楚	郭建军
郭建明	郭瑞臣	郭 勇	韩 冰	韩 旻	韩 奇	何俏军	何 昱	胡巧红
黄永焯	贾 飞	简曦昱	江 波	姜赛平	姜昕鹏	蒋 程	蒋剑平	蒋利和
金银秀	雷珊珊	李 波	李范珠	李功华	李清林	李 微	李文龙	李新刚
李迎迎	梁 广	梁锦锋	刘 斌	刘丙进	刘 睿	柳志强	楼 燕	罗文华
骆松梅	骆 翔	毛培江	苗明三	缪 静	那仁满都拉	潘 杰	潘利强	裴宇盛
彭丽华	彭 昕	秦路平	邱利焱	饶跃峰	阮 昊	桑 晶	邵加安	邵 蓉
申屠建中	盛 荣	施 菁	史 红	史天陆	寿 旦	帅 棋	宋剑锋	宋明辉
宋沁馨	孙德清	孙慧涌	孙 健	孙 进	孙世光	覃骊兰	仇雅琪	汤晓玲
唐 静	唐 莲	王 翀	王 昊	王 建	王建平	王金朝	王娜妮	王启钦
王 俏	王溶溶	王伟影	王晓颖	王新财	王 琰	王佑春	王泽民	王 增
王长连	王知坚	王志安	魏晓红	翁勤洁	吴 斌 ¹	吴 斌 ²	吴彩胜	吴 昊
吴嘉琪	吴人照	吴耀东	吴永江	向 铮	谢 岑	谢 诚	谢升谷	谢升阳
谢媛媛	辛传伟	辛洪亮	熊 山	熊 阳	徐全华	徐云根	许东航	颜春鲁
燕 茹	杨 波 ¹	杨 波 ³	杨 峰	杨建宏	杨江丰	杨 科	杨明华	杨伟峰
杨 友	杨振中	姚建标	叶 玲	叶益萍	应美丹	应晓英	应 雪	于 军
俞振伟	袁 弘	袁 妮	原永芳	曾 苏	曾 璇	翟科峰	詹金彪	张 博
张 翀	张得钧	张建康	张剑萍	张建永	张军民	张立将	张水利	张翔南
张信岳	张兴贤	张轶雯	张志清	章超凡	赵 晨	赵华军	赵梦丹	赵青威
赵瑞芝	赵维良	赵永星	郑 斌	郑彩虹	郑高利	郑 磊	郑小玲	周长新
周 华	周建良	周 萍	周 权	周双艳	周 展	朱 峰	朱 虹	朱建国
朱 炯	朱全红	朱婉萍	朱余兵					

注: ¹单位为浙江大学; ²单位为上海交通大学医学院附属仁济医院; ³单位为浙江中医药大学。